



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	A study of gait disturbance in spinocerebellar degeneration using 3-dimensional accelerometers
Author(s)	白井, 慎一
Description	配架番号 : 1688
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	乙第6979号
Issue Date	2016-03-24
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.r6979
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/61680
Type	doctoral thesis
File Information	Shinichi_Shirai.pdf



学 位 論 文

A study of gait disturbance in spinocerebellar degeneration
using 3-dimensional accelerometers

(脊髄小脳変性症の歩行障害における 3 次元加速度計
による歩行解析研究)

2016 年 3 月

北 海 道 大 学

白 井 慎 一

学 位 論 文

A study of gait disturbance in spinocerebellar degeneration
using 3-dimensional accelerometers

(脊髄小脳変性症の歩行障害における 3 次元加速度計
による歩行解析研究)

2016 年 3 月

北 海 道 大 学

白 井 慎 一

目次

発表論文目録ならびに学会発表目録	1 頁
緒言	2 頁
略語表	12 頁
実験方法	13 頁
実験結果	15 頁
考察	25 頁
総括及び結論	27 頁
謝辞	28 頁
引用文献	29 頁

発表論文目録ならびに学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した。

1. Shirai Shinichi, Yabe Ichiro, Matsushima Masaaki, Ito M Yoichi, Yoneyama Mitsuru, Sasaki Hidenao. Quantitative evaluation of gait ataxia by accelerometers. Journal of the Neurological Sciences, 358•253-258, (2015)

(基礎論文)

2. Matsushima Masaaki, Yabe Ichiro, Uwatoko Hisashi, Shirai Shinichi, Hirotani Makoto, Sasaki Hidenao. Reliability of the Japanese version of the Berg balance scale. Internal Medicine, 53•1621-1624, (2014)

(参考論文 1)

3. Yabe Ichiro, Matsushima Masaaki, Yoshida Kunihiro, Ishikawa Kinya, Shirai Shinichi, Takahashi Ikuko, Sasaki Hidenao. Rare frequency of downbeat positioning nystagmus in spinocerebellar ataxia type 31. Journal of the Neurological Sciences, 350•90-92, (2015)

(参考論文 2)

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. 白井 慎一, 松島 理明, 矢部 一郎, 佐々木 秀直: 脊髄小脳変性症における歩行解析. 第 32 回日本神経治療学会総会, 2014 年 11 月 20-22 日・東京

2. 白井 慎一, 矢部 一郎, 松島 理明, 津坂 和文, 佐々木 秀直: Quantitative evaluation of cerebellar ataxia by accelerometers. 第 56 回日本神経学会学術大会, 2015 年 5 月 20-23 日・新潟

緒言

脊髄小脳変性症(spinocerebellar degeneration; SCD)は、小脳性または脊髄性の運動失調を主な症候とし、小脳や脊髄の神経核および伝導路に主病変をもつ神経変性疾患の総称である。SCD には遺伝性に発症する群と孤発性の群があり、いずれも、臨床的に主たる症状が小脳性運動失調であり、病理学的にも病変が小脳に局限する純粋小脳型と小脳系以外の症状や病変を伴う多系統障害型に大別される。孤発性 SCD においては、前者は皮質性小脳萎縮症、後者は多系統萎縮症に代表される。疾患頻度としては多系統萎縮症の方がより高頻度である。一方、遺伝性 SCD では、優性遺伝性と劣性遺伝性に 2 分され、優性遺伝性が約 9 割を占める。その中で純粋小脳型病型としてとしては、脊髄小脳失調症 6 型(spinocerebellar ataxia type 6; SCA6), SCA 31 などが代表的疾患としてあげられ、多系統障害型病型として、SCA1, SCA2, Machado-Joseph 病(MJD/SCA3)などがあげられる¹ (表 1、図 1-4)。

表 1 脊髄小脳変性症の分類

I. 孤発性 SCD
i) 多系統萎縮症(multiple system atrophy; MSA)
ii) 皮質性小脳萎縮症(cortical cerebellar atrophy; CCA)
II. 遺伝性 SCD
A 純粋小脳病型
脊髄小脳失調症 6 型(spinocerebellar ataxia type 6; SCA6)
SCA31
など
B 多系統障害型
SCA1
SCA2
Machado-Joseph 病(MJD/SCA3)
歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症
(dentatorubral-pallidoluysian atrophy; DRPLA)
など

SCD には遺伝性に発症する群と孤発性の群があり、いずれも、臨床的に小脳症状のみを呈する純粋小脳型および小脳以外の症状や病変を来す多系統障害型に大別される。

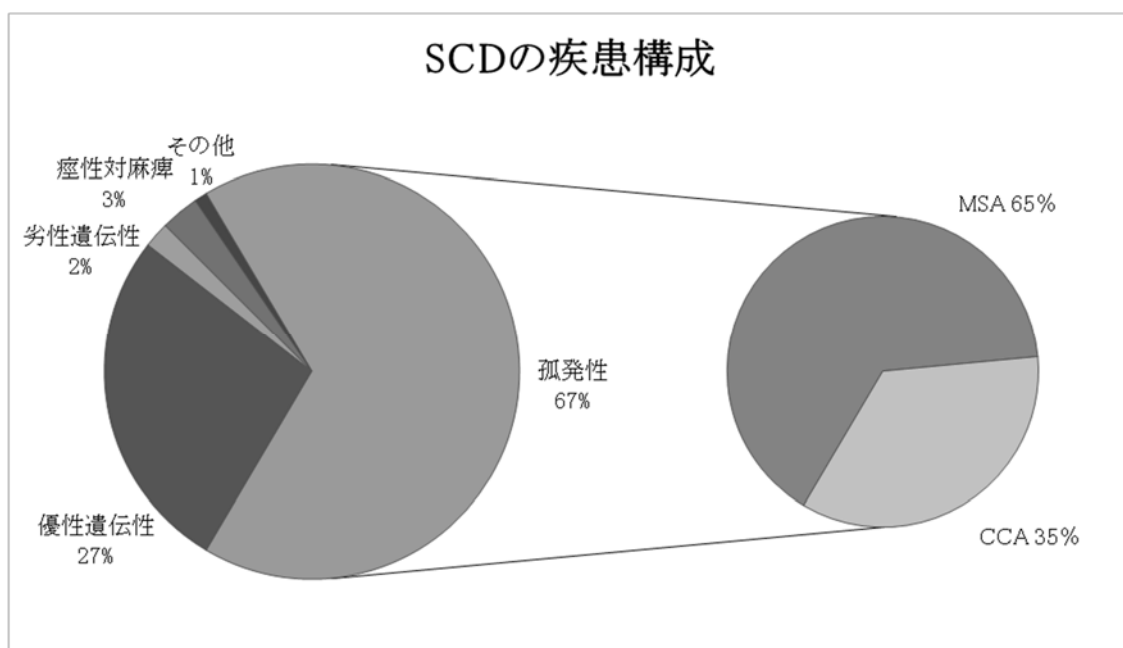


図1 SCDの疾患構成

SCDには遺伝性に発症する群と孤発性の群があり、遺伝性のもののほとんどは優性遺伝性である。孤発性SCDにおいては、MSAの方がCCAより高頻度である。

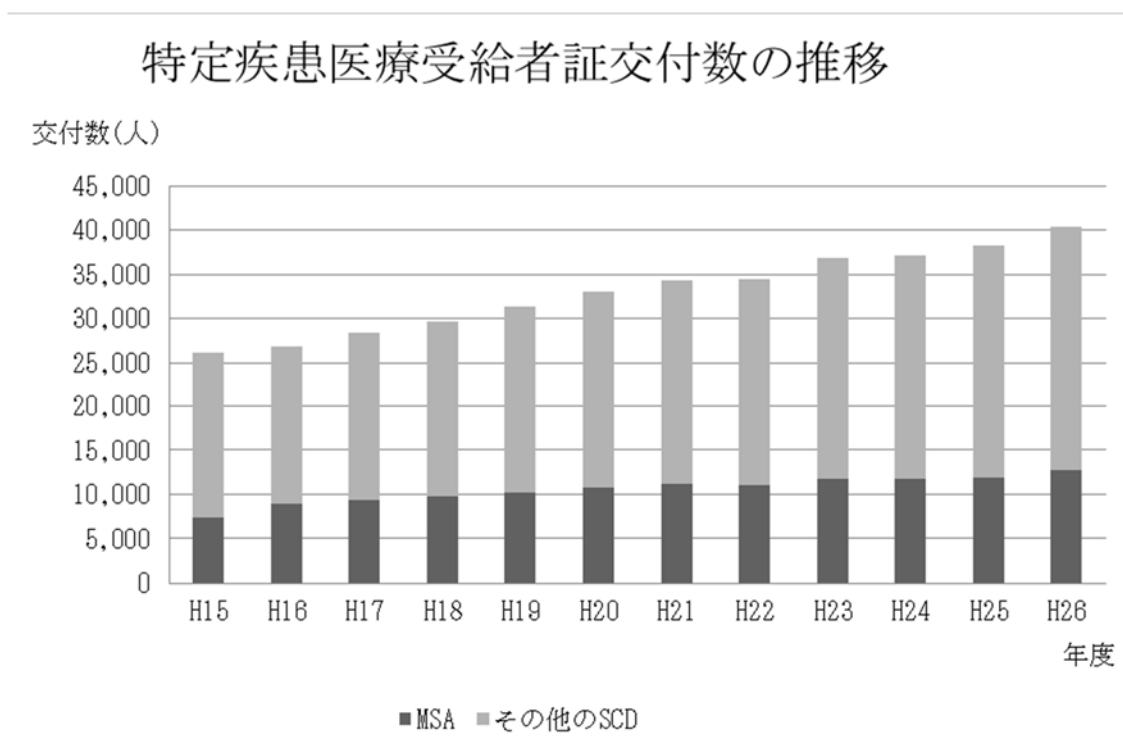


図2 SCDの特定疾患医療受給者証交付数の推移

年々増加傾向にあり、平成26年度にはMSA 12,741名、その他のSCDで27,682名にのぼっている。難病情報センター (<http://www.nanbyou.or.jp/entry/1356>) より



図3 Machado-Joseph 病患者の脳 MRI
脳幹・小脳の著明な萎縮を認める。
(T2 強調画像 TR 4000ms, TE 100ms)

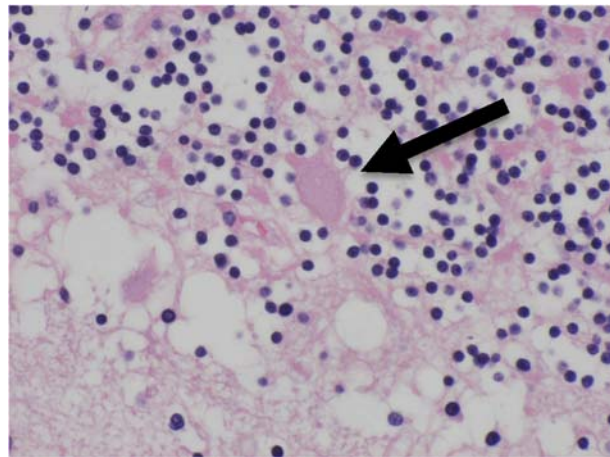


図4 Machado-Joseph 病患者の小脳組織
Purkinje 細胞の軸索が腫大した Torpedo の形成を
認める(Hematoxylin-Eosin 染色、対物 40 倍)。

現在それらの原因遺伝子が次々と明らかとなり、その大部分は原因遺伝子翻訳領域の CAG 繰り返し配列が異常伸張することにより発病する。CAG リピートは翻訳されてグルタミンリピートの伸張した蛋白となることから、ポリグルタミン病と総称される。遺伝性 SCD においては、このポリグルタミン病を中心にその病態解明が進んでいる。現時点において遺伝性、孤発性ともに根治療法は見いだされていない。現在の標準的治療として、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン誘導体の投与とリハビリテーション療法の併用療法が行われているが、緩徐に増悪する経過を辿り、日常生活動作は徐々に障害される。そのような状況を改善すべく、病態修飾療法あるいは根治療法開発に向けた多くの治療法開発研究が進行中である。

このような臨床研究を成功させるためには、疾患特異的バイオマーカーが必要である。バイオマーカーとは、疾病の存在を示す指標(診断マーカー)、あるいは重症度を客観的に反映する指標(重症度マーカー)である。発病早期は診断マーカーが重要になるが、診断後はその病態を反映する重症度マーカーが重要になる。特に後者は新規薬剤候補が見いだされた時の臨床試験において重要な意味を持つ。このバイオマーカーには分子マーカーや画像マーカーなどさまざまな候補マーカーがあるが、SCD においては明確なバイオマーカーが見いだされていない。そのため、最近の臨床研究において小脳性運動失調における scale for the assessment and rating of ataxia (SARA)^{2,3}(表 2)や不安定性を評価する Berg Balance Scale(表 3)などの臨床評価スケールが重症度判定のために用いられている^{4,5}(参考論文 1)。これらのスケールは症候に基づいて重症度を判定するので、重症度は非連続係数として示される。

臨床試験の結果の有意性を考慮した場合、非連続係数である臨床評価スケールよりも、連続係数として結果が示される客観的バイオマーカーのほうがより有意な結果を得られることが予測される。

そこでわれわれは三次元加速度計を用いて歩行障害を客観的に測定することで、その測定値が重症度マーカーになり得るのではないかと考えた。歩行障害は SCD の初発症状であることが多く⁶(参考論文 2)、かつ中核症状の一つとして日常生活障害に反映されやすい。既報にパーキンソン病においては、加速度を中心に評価した客観的歩行解析の報告はあるが、小脳性運動失調を対象とした定量的歩行解析は実施されていない。

本学位申請論文では、小脳性運動失調による歩行障害について 3 次元加速度計を用いて分析し、その程度を定量評価することで、その測定値が小脳性運動失調のバイオマーカー候補になり得るか否かを検討したので、報告する。

表 2 Scale for the assessment and rating of ataxia (SARA)

1) 歩行 以下の 2 種類で判断する。①壁から安全な距離をとって壁と平行に歩き、方向転換し、②帰りは介助なしでつぎ足歩行（つま先に踵を継いで歩く）を行う。 0: 正常。歩行、方向転換、つぎ足歩行が困難なく10歩より多くできる。（1 回までの足の踏み外しは可） 1: やや困難。つぎ足歩行は10 歩より多くできるが、正常歩行ではない。 2: 明らかに異常。つぎ足歩行はできるが10 歩を超えることができない。 3: 普通の歩行で無視できないふらつきがある。方向転換がしにくい、支えは要らない。 4: 著しいふらつきがある。時々壁を伝う。 5: 激しいふらつきがある。常に、1 本杖か、片方の腕に軽い介助が必要。 6: しっかりとした介助があれば10m より長く歩ける。2 本杖か歩行器か介助者が必要。 7: しっかりとした介助があっても10m には届かない。2 本杖か歩行器か介助が必要。 8: 介助があっても歩けない。	2) 立位 被検者に靴を脱いでいただき、開眼で、順に①自然な姿勢、②足を揃えて（母趾同士をつける）、③つぎ足（両足を一直線に、踵とつま先に間を空けないようにする）で立っていただく。各肢位で3 回まで再施行可能、最高点を記載する。 0: 正常。つぎ足で10 秒より長く立てる。 1: 足を揃えて、動揺せずに立てるが、つぎ足で10 秒より長く立てない。 2: 足を揃えて、10 秒より長く立てるが動揺する。 3: 足を揃えて立つことはできないが、介助なしに自然な肢位で10 秒より長く立てる。 4: 軽い介助（間欠的）があれば、自然な肢位で10 秒より長く立てる。 5: 常に片方の腕を支えれば、自然な肢位で10 秒より長く立てる。 6: 常に片方の腕を支えても、10 秒より長く立つことができない。
Score	Score
3) 坐位 開眼し、両上肢を前方に伸ばした姿勢で、足を浮かせてベッドに座る。 0: 正常。困難なく10 秒より長く坐っていることが出来る。 1: 軽度困難、間欠的に動揺する。 2: 常に動揺しているが、介助無しに10 秒より長く坐ってられる。 3: 時々介助するだけで10 秒より長く坐ってられる。 4: ずっと支えなければ10 秒より長く坐っていることが出来ない。	4) 言語障害 通常の会話で評価する。 0: 正常。 1: わずかな言語障害が疑われる。 2: 言語障害があるが、容易に理解できる。 3: 時々、理解困難な言葉がある。 4: 多くの言葉が理解困難である。 5: かろうじて単語が理解できる。 6: 単語を理解できない。言葉が出ない。
Score	Score

5) 指追い試験 被検者に楽な姿勢で座ってもらい、必要があれば足や体幹を支えてよい。検者は被検者の前に座る。検者は、被検者の指が届く距離の中間の位置に、自分の人差し指を示す。被検者に、自分の人差し指で、検者の人差し指の動きに、できるだけ早く正確についていくように命ずる。検者は被検者の予測できない方向に、2 秒かけて、約 30cm、人差し指を動かす。これを 5 回繰り返す。被検者の人差し指が、正確に検者の人差し指を示すかを判定する。5 回のうち最後の 3 回の平均を評価する。 0: 測定障害なし。 1: 測定障害がある。5cm 未満。 2: 測定障害がある。15cm 未満。 3: 測定障害がある。15cm より大きい。 4: 5 回行えない。 (注)原疾患以外の理由により検査自体ができない場合は5とし、平均値、総得点に反映させない。			6) 鼻一指試験 被検者に楽な姿勢で座ってもらい、必要があれば足や体幹を支えてよい。検者はその前に座る。検者は、被検者の指が届く距離の 90%の位置に、自分の人差し指を示す。被検者に、人差し指で被検者の鼻と検者の指を普通のスピードで繰り返し往復するように命じる。運動時の指先の振戦の振幅の平均を評価する。 0: 振戦なし。 1: 振戦がある。振幅は 2cm 未満。 2: 振戦がある。振幅は 5cm 未満。 3: 振戦がある。振幅は 5cm より大きい。 4: 5 回行えない。 (注)原疾患以外の理由により検査自体ができない場合は5とし、平均値、総得点に反映させない。		
Score	Right	Left	Score	Right	Left
平均 (R+L) /2			平均 (R+L) /2		
7) 手の回内・回外運動 被検者に楽な姿勢で座ってもらい、必要があれば足や体幹を支えてよい。被検者に、被検者の大腿部の上で、手の回内・回外運動を、できるだけ速く正確に 10 回繰り返すよう命ずる。検者は同じ事を 7 秒で行ない手本とする。運動に要した正確な時間を測定する。 0: 正常。規則正しく行なえる。10 秒未満でできる。 1: わずかに不規則。10 秒未満でできる。 2: 明らかに不規則。1 回の回内・回外運動が区別できない、もしくは中断する。しかし 10 秒未満でできる。 3: きわめて不規則。10 秒より長くかかるが 10 回行える。 4: 10 回行えない。 (注)原疾患以外の理由により検査自体ができない場合は5とし、平均値、総得点に反映させない。			8) 踵―すね試験 被検者をベッド上で横にして下肢が見えないようにする。被検者に、片方の足をあげ、踵を反対の膝に移動させ、1秒以内ですねに沿って踵まで滑らせるように命じる。その後、足を元の位置に戻す。片方ずつ 3 回連続で行なう。 0: 正常。 1: わずかに異常。踵はすねから離れない 2: 明らかに異常。すねから離れる(3 回まで) 3: きわめて異常。すねから離れる(4 回以上) 4: 行えない。(3 回ともすねにそってかかとをすべらすことができない) (注)原疾患以外の理由により検査自体ができない場合は5とし、平均値、総得点に反映させない。		
Score	Right	Left	Score	Right	Left
平均 (R+L) /2			平均 (R+L) /2		

表 2 Scale for the assessment and rating of ataxia (SARA)^{2, 3}

8 項目の診察からなり、最軽症 0 点、最重症 40 点である。

表 3 Berg Balance Scale

1. 座位からの立ち上がり

指示：肘置きが付いた椅子を使用する。患者に立ち上がるように指示。もし患者が椅子の肘置きを使って立ち上がった時は、できるだけ手を使わないで立ち上がるように指示。

採点：当てはまる最も低い評点にマークする。

- (4) 手を使わずに立ち上がれる。そして1人でも安定した立ち上がりが可能。
- (3) 両手を使えば1人でも立ち上がりが可能
- (2) 両手を使って数回やりなおせば立ち上がりが可能
- (1) 立ち上がりが安定するためにはわずかな介助が必要
- (0) 立ち上がるには中等度ないしはきわめて大きな介助が必要

2. 支持なしでの立位

指示：支えのためのどんなものにもつかまらずに、2分間立っていて下さいと指示。

採点：当てはまる最も低い評点にマークする。

- (4) 安全に2分間の立位が可能
- (3) 監視があれば2分間の立位が可能
- (2) 支持なしで30秒間の立位が可能
- (1) 支持なしで30秒間の立位をとるには数回のやり直しが必要
- (0) 支持なしでは30秒間の立位が不可能

もし被験者が安全に2分間の立位がとれるなら、支持なしでの座位に満点をつける。肢位を立位から座位へと変えて進める。

3. 両足部を床につけた支持なしでの座位

指示：腕を組んで2分間座るように指示

採点：当てはまる最も低い評点にマークする。

- (4) 安全にかつ確実に2分間の座位が可能
- (3) 監視下で2分間の座位が可能
- (2) 30秒間の座位が可能

- (1) 10秒間の座位が可能

- (0) 支持がなければ10秒間の座位が不可能

4. 立位からの着座

指示：お座り下さいと指示

採点：当てはまる最も低い評点にマークする。

- (4) わずかに両手を使えば安全に着座が可能
- (3) 落ち込まないように両手を使えば着座が可能
- (2) 落ち込まないように下腿の後面を椅子に押し付ければ着座が可能
- (1) 1人でも着座はできるが、落ち込むように着座する
- (0) 着座には介助が必要

5. 移乗

指示：この椅子(肘置きが付いた椅子)からこちらの椅子(肘置きのない椅子)に移り、その後にもたの椅子に戻って下さいと指示。

採点：当てはまる最も低い評点にマークする。

- (4) 両手をわずかに使えば安全に移乗が可能
- (3) 両手をしっかりと使えば安全に移乗が可能
- (2) 口頭による誘導と監視、あついはそのうちのどちらかがあれば安全に移乗が可能
- (1) 移乗には1人の介助者が必要
- (0) 安全な移乗には、介助あるいは監視のために2人が必要

6. 閉眼での支持なし立位

指示：閉眼し、じっと10秒間立つよう指示

採点：当てはまる最も低い評点にマークする。

- (4) 安全に10秒間の立位が可能
- (3) 監視があれば安全に10秒間の立位が可能
- (2) 3秒間の立位が可能
- (1) 3秒間の閉眼立位は維持できないが、安定した立位が可能
- (0) 転倒しないように介助が必要

7. 支持なしで足部を閉じた立位

指示：足部を閉じて何にもつかまらないで立って下さいと指示。

採点：当てはまる最も低い評点にマークする。

(4) 1人で足部を閉じることが可能で、安全な1分間の立位が可能

(3) 1人で足部を閉じることが可能で、監視があれば1分間の立位が可能

(2) 1人で足部を閉じることが可能であるが、30秒間の立位保持は不可能

(1) 足部を閉じるには介助を要すが、足部を閉じて15秒間であれば立位の保持が可能

(0) 足部を閉じるには介助を要し、15秒間の立位の保持も不可能

支持なしでの立位をとりながら以下の項目を実行する。

8. 上肢を伸展位にした状態で前方へリーチする

指示：上肢を90° 前方へ挙げて下さい、そして指を伸ばし、できるだけ前方へリーチして下さいと指示。上肢が90° 挙上位になったとき、検者は定規を指先に置く。前方へリーチしている間、定規と指が接触しないようにする。被験者が最も前方へ傾けた肢位となったときに、指がリーチした前方の距離を測定値として記録する。

採点：当てはまる最も低い評点にマークする。

(4) 自信を持って10インチ(約25.4cm)を超える前方リーチが可能

(3) 安全に5インチ(約12.5cm)を超える前方リーチが可能

(2) 安全に2インチ(約5cm)を超える前方リーチが可能

(1) 前方へリーチできるが監視が必要

(0) 転倒しないように介助が必要

9. 床からの物品の拾い上げ

指示：足の前に置いてある靴かスリッパを拾い上げて下さいと指示。

採点：当てはまる最も低い評点にマークする。

(4) 安全にかつ容易にスリッパを拾い上げることが可能

(3) スリッパを拾い上げることはできるが、監視が必要

(2) スリッパを拾い上げることはできないが、スリッパの手前1～2インチ(約2.5～5cm)まではリーチができ、1人でバランスを維持することが可能

(1) スリッパを拾い上げることができず、試みるときに監視が必要

(0) 試みることができず、転倒しないように介助が必要

10. 左右の肩越しに後ろを振り返る

指示：左肩越しに後ろを振り返って下さい。右側でも繰り返しして下さいと指示。

採点：当てはまる最も低い評点にマークする。

(4) 両側とも振り返ることが可能で、良好に荷重を移すことも可能

(3) 一側のみでの振り返りが可能で、他側では一側のみでの振り返りが可能で、他側では少しであれば荷重を移すことが可能

(2) 側方までしか振り返ることができないが、バランスの維持は可能

(1) 振り返るときに監視が必要

(0) 転倒しないように介助が必要

11. 360° の方向転換

指示：完全に一周するようにその場で方向転換をして下さい。一度止まって、その次は反対方向に完全に一周するように方向転換して下さいと指示。

採点：当てはまる最も低い評点にマークする。

(4) それぞれの方向へ4秒未満で安全に360° 回ることが可能

(3) 一方向だけなら4秒未満で安全に360° 回るこ

とが可能

(2) ゆっくりとであれば安全に360° 回ることが可能

(1) 近接監視か口頭による助けが必要

(0) 回るときに介助が必要

1 2. 踏み台への足部接触回数

指示：それぞれの側の足を踏み台に交互に載せて下さい。それぞれの側の足が踏み台に4回ずつ、合計で8回ふれるまで続けて下さいと指示。

採点：当てはまる最も低い評点にマークする。

(4) 1人で安全に立位がとれ、20秒以内で完全な8歩のステップが可能

(3) 1人で立位がとれ、20秒を超える時間で完全な8歩のステップが可能

(2) 監視なしで完全な4歩のステップが可能

(1) 完全な1歩のステップが可能であるが、わずかな介助が必要

(0) 試みることができず、転倒を避けるために介助が必要

1 3. 介助なしで一側の足部を前方に置いた立位をとる

指示：(被験者に実際にして見せて)片方の足をもう一方の足の直接前に置いて下さい。もし直接もう一方の足の前に置けなければ、前に置く側の足の踵を、もう一方の足の爪先の十分前にして置いてみて下さ

いと指示。

採点：当てはまる最も低い評点にマークする。

(4) 1人で継ぎ足位にすることが可能で、そのまま30秒間の保持が可能

(3) 1人で一側の足部を他側の前方に置くことが可能で、そのまま30秒間の保持が可能

(2) 1人でわずかに出すことが可能で、そのまま30秒間の保持が可能

(1) 足部を置くときに介助を要するが、そのまま15秒間の保持が可能

(0) 足部を前に出そうとするとき、あるいは立位の保持のときにバランスを失う

1 4. 片脚立位

指示：ものにつかまらずに、できるだけ長い間片足で立っていて下さいと指示。

採点：当てはまる最も低い評点にマークする。

(4) 1人で下肢を引き上げることが可能で、10秒を超える保持が可能

(3) 1人で下肢を引き上げることが可能で、5～10秒の保持が可能

(2) 1人で下肢を引き上げることが可能で、3秒以上の保持が可能

(1) 下肢を引き上げようとして3秒間なら保持は可能であるが、立位の保持は1人で可能

(0) 下肢を引き上げようとするのが不可能か転倒しないように介助が必要

ふらつきの程度を評価するスケールである。14項目からなり最重症0点、最軽症56点となる。

表 4 UPDRS: Unified Parkinson Disease Rating Scale

Part I 精神活動、行動、気分 (最重症 16 点)
1. 知能障害 2. 思考障害 3. 抑鬱 4. 意欲
Part II 日常生活動作 (最重症 52 点)
5. 話し方 6. 唾液 7. 嚥下 8. 書字 9. 食事動作 10. 着衣 11. 衛生動作 12. 寝返りと寝具の扱い 13. 転倒(すくみ足によらない) 14. すくみ足 15. 歩行 16. 振戦 17. パーキンソニズムに関連する感覚障害
Part III 運動試験(最重症 108 点)
18. 言語 19. 表情 20. 安静時振戦(頭部、左右上下肢) 21. 動作時・姿勢時振戦 (左右上肢) 22. 筋固縮 23. 指タップ(左右上肢) 24. 手の開閉(左右上肢) 25. 回内回外運動(左右上肢) 26. 足踏み(左右下肢) 27. 椅子からの立ち上がり 28. 姿勢 29. 歩行 30. 姿勢の安定性 31. 全体的な動作緩慢
Part IV 治療の合併症(最重症 23 点)
A. ジスキネジア
32. ジスキネジアの出現頻度 33. ジスキネジアによる障害度 34. ジスキネジアに伴う痛み 35. 早朝ジストニアの有無
B. 日内変動
36. 服薬後の予測できる off の有無 37. 服薬後の予測できない off の有無 38. 突発する短時間の off の有無 39. Off の頻度
C. その他の合併症
40. 食欲低下、悪心・嘔吐の有無 41. 睡眠障害の有無 42. 立ちくらみの有無

パーキンソン病の重症度評価のために使用するスケール。Part I～IV からなり、運動症状を Part III で評価する。

略語表

AP: anterior-posterior

BBS: Berg balance scale

CCA: cortical cerebellar atrophy

CV: coefficient of variation

DCCA: dominantly inherited cerebellar cortical atrophy

DRPLA: dentatorubral-pallidoluysian atrophy

ML: medial-lateral

MSA: multiple system atrophy

PD: Parkinson's disease

SARA: scale for the assessment and rating of ataxia

SCA6: spinocerebellar ataxia type 6

SCA 31: spinocerebellar ataxia type 31

SCD: spinocerebellar degeneration

SD: standard deviation

UMSARS: unified multiple system atrophy rating scale

UPDRS: Unified Parkinson Disease Rating Scale

VT: vertical

実験方法

対象(表 5)

2013年6月1日から2014年8月31日まで、25名の純粋小脳型のSCD患者(SCA6 16名、SCA 31 2名、遺伝子異常未確定の優性遺伝型脊髄小脳変性症 dominantly inherited cerebellar cortical atrophy; DCCA 3名、CCA 4名)、男性11名女性14名(平均年齢 62.4 ± 12.0 歳; 24~83 歳)、疾病対照患者 25 名 (Parkinson's Disease; PD 25 名)、男性 13 名女性 12 名(平均年齢 63.3 ± 9.0 歳; 38~80 歳)、健常対照者 25 名男性 12 名女性 13 名(平均年齢 57.6 ± 17.1 歳; 32~84 歳)について解析した(表 5)。SCD 群と PD 群ならびに健常対照者の平均年齢と男女比は有意差を認めなかった。

本研究は北海道大学病院自主臨床研究、釧路労災病院自主臨床試験として承認されており、対象者からは文書にて説明し同意を得た(UMIN 試験 ID : UMIN000017171)。

表 5 対象者の内訳

	SCD 群	疾病対照群(PD 群)	健常対照群
内訳	純粋小脳型 25 名 (SCA6 16 名 SCA31 2 名 DCCA 3 名 CCA 4 名)	PD25 名 (Yahr 1 2 名 Yahr 2 12 名 Yahr 3 11 名)	健常者 25 名
男:女 比	11 : 14	13 : 12	12 : 13
年齢(平均 ±標準偏差、範囲)	62.4 ± 12.0 歳、 24~83 歳	63.3 ± 9.0 歳、 38~80 歳	57.6 ± 17.1 歳、 32~84 歳

表 5 対照者の内訳

PD 群ならびに健常対照者の平均年齢と男女比は有意差を認めなかった。PD 群 25 名のうち 2 名が Yahr 1(片側のみの症状、最軽症)、12 名が Yahr 2(両側の症状)、11 名が Yahr 3(姿勢反射障害を認めた)であった。

方法(図 5)

歩行解析装置はモーションレコーダー(見守りゲイト® LSI メディエンス、大きさ 7.5 cm × 5 cm × 2cm, 重さ 95g)を使用した。対象群については歩行分析を行う前に疾患重症度を SARA^{2, 3}(表 2)と BBS^{4, 5}(表 3)で評価し、疾病対照群においては歩行分析を行う直前に疾患重症度を UPDRS⁷(表 4)と BBS で評価し、歩行解析時に歩行距離も測定した。SCD 群の平均の SARA は 13.26 ± 4.43 , PD 群の平均 UPDRS III は 18.48

±8.48 であった。

今回、我々は腰背部および胸背部にレコーダーを装着し測定した。測定は開閉眼それぞれ 1 分間の立位でと、6 分間で 30m の距離を複数回往復歩行することで行った(6 分間歩行)⁸。6 分間歩行は球脊髄性筋萎縮症に対する酢酸リュープロレリンの比較研究(JASMITT 研究)⁹をはじめとする先行臨床研究で採用されている確立した手法である。自然な姿勢で立位を取っているときに得られた加速度信号を X 軸(左右方向, medial-lateral; ML)、Y 軸(垂直方向, vertical; VT)、Z 軸(前後方向, anterior-posterior; AP)とした。Sampling frequency を 100Hz とし、加速度信号を内蔵されたデジタルメモリーカードに保存し、解析した。

我々は、それぞれの加速度成分から、以下の方法で平均 average と変動係数(coefficient of variation; CV)の 2 つのパラメータを算出した。

1. それぞれの加速度信号を時間で 2 回積分し、高域フィルタで処理し運動軌道を算出、相対軌道を求めた¹⁰。
2. 相対的に上下の上限ピークの運動軌道をスプライン補間し、上下の線として求めた(Y1, Y2 とする)。
3. Amplitude は(Y1-Y2)/2 と定義し、直線歩行時の成分と、方向転換時の成分に分割した。
4. Amplitude の average と CV は、直進時と方向転換時で分けて算出した。

また、立位時の体の動きを定量化するために、以下のようにパラメータを算出した。

1. Window size 5.6 秒にて、moving-window average により 3 つの加速度成分 $a_x(t)$, $a_y(t)$, $a_z(t)$ を平滑化し、3 つのベースライン $B_x(t)$, $B_y(t)$, $B_z(t)$ を求めた。
2. 体の動きにより得られた、パラメータで、
 $\max[|B_x(t)-B_x(0)|]$ (ML 方向の最大 drift)、 $\max[|B_z(t)-B_z(0)|]$ (AP 方向の最大 drift)、そして
 $\max\{[B_x(t)-B_x(0)]^2+[B_y(t)-B_y(0)]^2+[B_z(t)-B_z(0)]^2\}^{0.5}$ (最大 total drift)を求めた。
3. 急速な体の動きにより生じる変動(fluctuations)を定量するため $a_x(t)-B_x(t)$ の標準偏差(fluctuation along ML)、 $a_z(t)-B_z(t)$ の標準偏差(fluctuation along AP)を算出した。

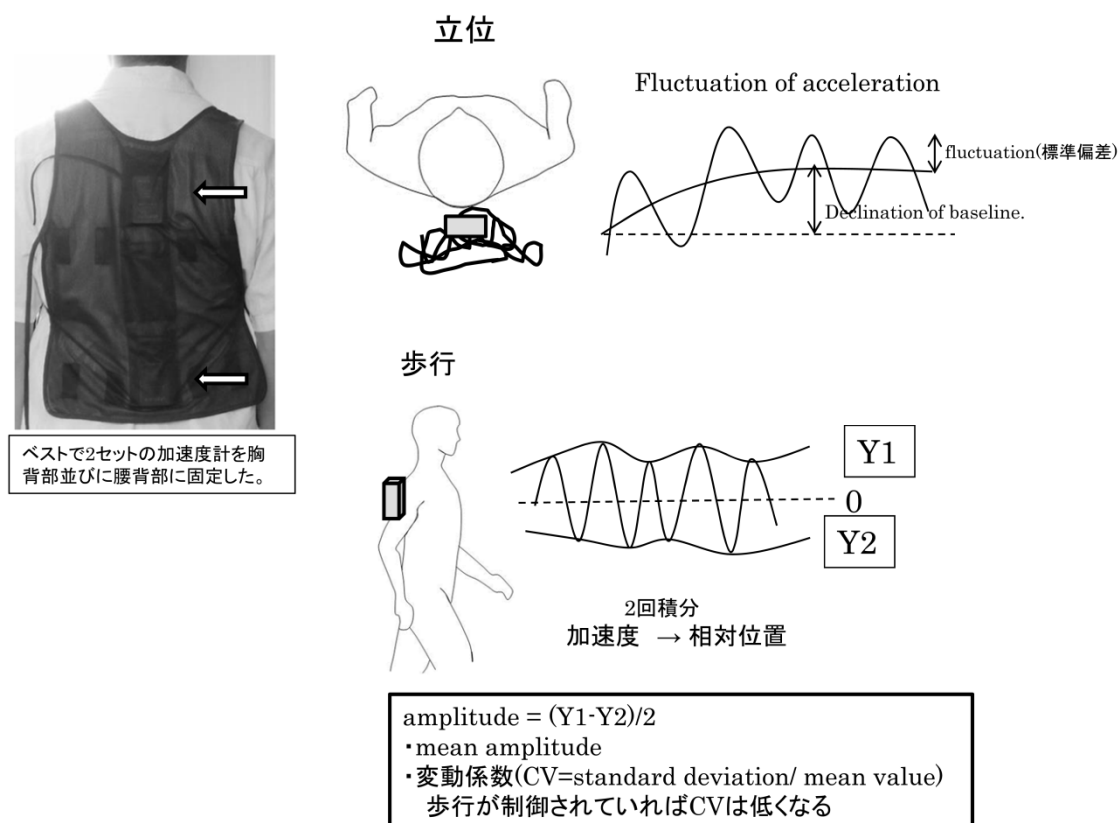


図 5 歩行解析の模式図

ベストで胸背部、腰背部に固定された2セットの3次元加速度計により、加速度を測定し、それをもとに立位では、ベースラインと、fluctuation、歩行時には平均振幅と、変動係数(CV)の2つのパラメータをそれぞれのX軸、Y軸、Z軸に対して求めた。

グループ間の比較には、Student t 検定を用い、疾患重症度との解析には Pearson 相関係数を用い、JMP(R) Pro 11.2.0 software(SAS 社)を使用した。p<0.05 を有意とし、多重比較検定には Holm 法を用いた。

実験結果

各パラメータの比較(表 6)

SCD 患者群と PD 患者群、SCD 患者群と健常対照者群のそれぞれのパラメータを比較した。直進、方向転換時の VT の振幅は有意に SCD 患者群で低かったが (p<0.001)、多数の項目では SCD 患者群のパラメータが高かった(表 6)。

表6 SCDと疾病コントロール、健常コントロールの比較

			Patient		Parkinson's Disease			Healthy Control		
			Mean	SD	Mean	SD	p	Mean	SD	p
lower back	straight	Mean amp.(ML)	0.0322	0.0152	0.0233	0.0066	0.011	0.0179	0.0056	<0.001‡
		CV(ML)	0.2258	0.0789	0.1236	0.0360	<0.001*	0.1795	0.0555	0.020
		Mean amp. (VT)	0.0140	0.0054	0.0139	0.0064	0.948	0.0206	0.0060	<0.001‡
		CV (VT)	0.2121	0.1298	0.1652	0.0784	0.129	0.0895	0.0234	<0.001‡
		Mean amp. (AP)	0.0132	0.0032	0.0119	0.0050	0.273	0.0152	0.0026	0.020
		CV (AP)	0.2634	0.1379	0.1798	0.0829	0.012	0.1053	0.0329	<0.001‡
	turn	Mean amp. (ML)	0.0369	0.0127	0.0270	0.0073	0.001	0.0260	0.0062	<0.001‡
		CV(ML)	0.3129	0.1278	0.2275	0.0991	0.011	0.4107	0.1800	0.032
		Mean amp. (VT)	0.0103	0.0044	0.0103	0.0053	0.994	0.0165	0.0054	<0.001‡
		CV (VT)	0.3987	0.1664	0.3266	0.0860	0.060	0.2654	0.0719	<0.001‡
		Mean amp. (AP)	0.0121	0.0031	0.0113	0.0063	0.560	0.0146	0.0027	0.005
		CV (AP)	0.4361	0.2165	0.3135	0.0969	0.013	0.2205	0.0806	<0.001‡
	open eye	Baseline (ML)	0.2214	0.1596	0.2094	0.1608	0.791	0.1179	0.0672	0.004
		Baseline (AP)	0.4048	0.3425	0.4286	0.3169	0.800	0.4010	0.3379	0.969
		Baseline (total)	0.4654	0.3581	0.4916	0.3305	0.790	0.4317	0.3297	0.730
		Fluctuation (ML)	0.0992	0.0422	0.0715	0.0407	0.023	0.0561	0.0148	<0.001‡
		Fluctuation (AP)	0.1344	0.0486	0.0930	0.0398	0.002	0.0918	0.0219	<0.001‡
	closed eye	Baseline (ML)	0.1913	0.1466	0.1459	0.0882	0.191	0.1221	0.0745	0.041
		Baseline (AP)	0.4381	0.3153	0.3427	0.1977	0.206	0.3230	0.1667	0.113
		Baseline (total)	0.4854	0.3341	0.3877	0.2163	0.226	0.3492	0.1611	0.073
		Fluctuation (ML)	0.1337	0.0693	0.0782	0.0314	0.001	0.0621	0.0222	<0.001‡
		Fluctuation (AP)	0.1888	0.1022	0.0976	0.0344	<0.001*	0.0986	0.0241	<0.001‡
upper back	straight	Mean amp. (ML)	0.0390	0.0140	0.0271	0.0074	<0.001*	0.0233	0.0053	<0.001‡
		CV(ML)	0.1929	0.0808	0.1237	0.0357	<0.001*	0.1382	0.0410	0.004
		Mean amp. (VT)	0.0135	0.0054	0.0138	0.0064	0.847	0.0197	0.0050	<0.001‡
		CV (VT)	0.2234	0.1375	0.1744	0.1018	0.158	0.0784	0.0205	<0.001‡
		Mean amp. (AP)	0.0091	0.0034	0.0101	0.0066	0.520	0.0106	0.0019	0.066
		CV (AP)	0.5382	0.2666	0.2615	0.1346	<0.001*	0.1335	0.0437	<0.001‡
	turn	Mean amp. (ML)	0.0424	0.0125	0.0344	0.0088	0.011	0.0326	0.0073	0.001
		CV(ML)	0.2688	0.1047	0.2082	0.0925	0.035	0.3032	0.0990	0.239
		Mean amp. (VT)	0.0102	0.0041	0.0102	0.0049	0.981	0.0160	0.0048	<0.001‡
		CV (VT)	0.4321	0.2177	0.3479	0.1053	0.088	0.2589	0.0731	<0.001‡
		Mean amp. (AP)	0.0100	0.0033	0.0104	0.0077	0.824	0.0101	0.0021	0.912
		CV (AP)	0.6986	0.2400	0.4851	0.1456	<0.001*	0.3728	0.1398	<0.001‡
	open eye	Baseline (ML)	0.2469	0.2317	0.2005	0.1440	0.399	0.1378	0.0736	0.030
		Baseline (AP)	0.2997	0.1512	0.5240	0.3582	0.006	0.2661	0.1945	0.499
		Baseline (total)	0.4291	0.3839	0.6158	0.3933	0.096	0.2980	0.1951	0.134
		Fluctuation (ML)	0.1097	0.0515	0.0786	0.0466	0.030	0.0683	0.0158	<0.001‡
		Fluctuation (AP)	0.1224	0.0498	0.0973	0.0387	0.053	0.0762	0.0181	<0.001‡
	closed eye	Baseline (ML)	0.2421	0.1551	0.2018	0.1291	0.323	0.1155	0.0831	<0.001‡
		Baseline (AP)	0.4685	0.3563	0.5592	0.3704	0.382	0.3356	0.1969	0.109
		Baseline (total)	0.5360	0.3610	0.6366	0.4203	0.368	0.3624	0.2017	0.041
		Fluctuation (ML)	0.1483	0.0801	0.0851	0.0339	<0.001*	0.0712	0.0194	<0.001‡
		Fluctuation (AP)	0.1862	0.0950	0.0962	0.0368	<0.001*	0.0843	0.0184	<0.001‡

SD, standard deviation; CV, coefficient of variation; ML, medial/lateral; VT, vertical; AP, anterior-posterior

*: Patient vs PD, Holm 法補正で有意差あり ‡: Patient vs Healthy Control, Holm 法補正で有意差あり

直進、方向転換時の VT の振幅は有意に SCD で低かったが、多数の項目では SCD 患者群のパラメータが高かった。

健常対照群での検討(図 6)

次に各部位の CV を健常対照者群で検討した。ML, VT の CV は胸背部にて有意に低く($p < 0.05$, 図 6-a,b,d,e)、AP の CV は腰背部(図 6-c,f)で直進時には有意に低く($p < 0.05$)、ターン時には有意差がつかないものの低い傾向を見せた。これは ML、VT の歩行の“ぶれ”は胸背部で、AP は腰背部でより低い、すなわち健常者の歩行は左右、上下方向は胸背部で、前後方向は腰背部でよりよく制御されていると考えた。そのため、本研究においては、ML、VT は胸背部のパラメータを、AP は腰背部のパラメータを採用した。

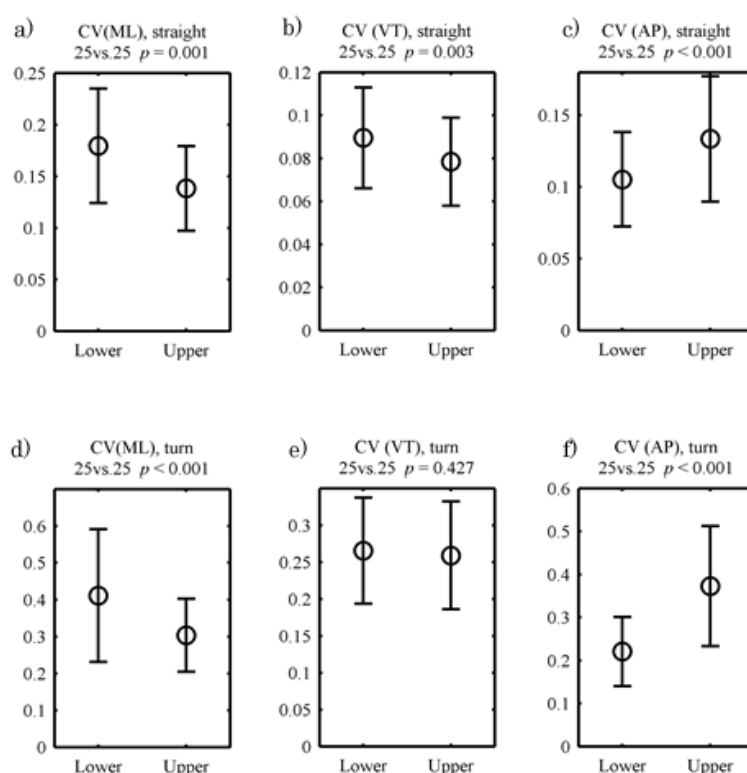


図 6 健常人における各パラメータの胸背部・腰背部比較 (mean±SD)

左右方向(ML)、垂直方向(VT)の CV は胸背部で、前後方向(AP)の CV は腰背部で低かった。

SCD 患者群での検討—重症度との相関(表 7, 8, 図 7)

次に、3 次元加速度計で得られたそれぞれのパラメータと、重症度(SARA、BBS)との相関を表 7 に示す。多数の項目が、BBS、SARA と高い相関を認めた。直進歩行時の平均振幅と CV の方が、立位・方向転換時に比較して高い相関を示した。特に、胸背部の ML 平均振幅($R = 0.65$, $p < 0.001$)と VT の CV($R = 0.64$, $p < 0.001$)が最も有意に重症度と相関していた(図 7-a,d)。

表 7 各パラメータと重症度の相関、p 値

	SARA (p)				BBS (p)			
lower back	straight	Mean amplitude (ML)	0.61	0.001	-0.62	0.001		
		CV (ML)	0.29	0.154	-0.43	0.034		
		Mean amplitude (VT)	-0.41	0.044	0.51	0.010		
		CV (VT)	0.70	<0.001*	-0.79	<0.001*		
		Mean amplitude (AP)	0.08	0.709	-0.05	0.825		
		CV (AP)	0.49	0.013	-0.69	0.000		
	turn	Mean amplitude (ML)	0.36	0.082	-0.36	0.074		
		CV (ML)	0.02	0.919	-0.24	0.239		
		Mean amplitude (VT)	-0.38	0.060	0.49	0.012		
		CV (VT)	0.49	0.012	-0.67	<0.001*		
	Mean amplitude (AP)	0.05	0.822	-0.01	0.951			
	CV (AP)	0.40	0.050	-0.65	<0.001*			
upper back	straight	Mean amplitude (ML)	0.65	<0.001*	-0.70	<0.001*		
		CV (ML)	0.59	0.002	-0.66	<0.001*		
		Mean amplitude (VT)	-0.36	0.076	0.49	0.013		
		CV (VT)	0.64	<0.001*	-0.81	<0.001*		
		Mean amplitude (AP)	0.44	0.029	-0.50	0.011		
		CV (AP)	0.58	0.002	-0.78	<0.001*		
	turn	Mean amplitude (ML)	0.24	0.245	-0.22	0.296		
		CV (ML)	0.34	0.092	-0.57	0.003		
		Mean amplitude (VT)	-0.26	0.207	0.37	0.069		
		CV (VT)	0.35	0.084	-0.61	0.001		
	Mean amplitude (AP)	0.52	0.008	-0.63	<0.001*			
	CV (AP)	0.34	0.097	-0.60	0.002			

	SARA (p)				BBS (p)			
lower back	open eye	Baseline (ML)	0.46	0.021	-0.40	0.045		
		Baseline (AP)	-0.18	0.388	0.31	0.132		
		Baseline (total)	-0.03	0.898	0.16	0.432		
		Fluctuation (ML)	0.34	0.099	-0.38	0.064		
		Fluctuation (AP)	0.31	0.126	-0.36	0.074		
	closed eye	Baseline (ML)	0.32	0.121	-0.47	0.018		
		Baseline (AP)	0.30	0.149	-0.34	0.092		
		Baseline (total)	0.30	0.144	-0.35	0.083		
		Fluctuation (ML)	0.42	0.039	-0.58	0.003		
		Fluctuation (AP)	0.37	0.067	-0.47	0.018		
upper back	open eye	Baseline (ML)	0.07	0.738	-0.27	0.195		
		Baseline (AP)	0.15	0.471	-0.19	0.376		
		Baseline (total)	-0.04	0.851	-0.11	0.605		
		Fluctuation (ML)	0.29	0.163	-0.36	0.079		
		Fluctuation (AP)	0.53	0.007	-0.57	0.003		
	closed eye	Baseline (ML)	0.29	0.165	-0.47	0.018		
		Baseline (AP)	0.39	0.051	-0.48	0.015		
		Baseline (total)	0.40	0.045	-0.52	0.008		
		Fluctuation (ML)	0.43	0.032	-0.60	0.002		
		Fluctuation (AP)	0.55	0.004	-0.65	<0.001*		

SARA: scale for the assessment and rating of ataxia, BBS: Berg Balance Scale, CV: coefficient of variation ML: medial/lateral, VT: vertical, AP: anterior/posterior * statistically significant.
 多数の項目が、BBS、SARA と高い相関を認め、直進歩行時(straight)の平均振幅と CV の方が、立位(open/close eye)・方向転換時(turn)に比較して高い相関を示した

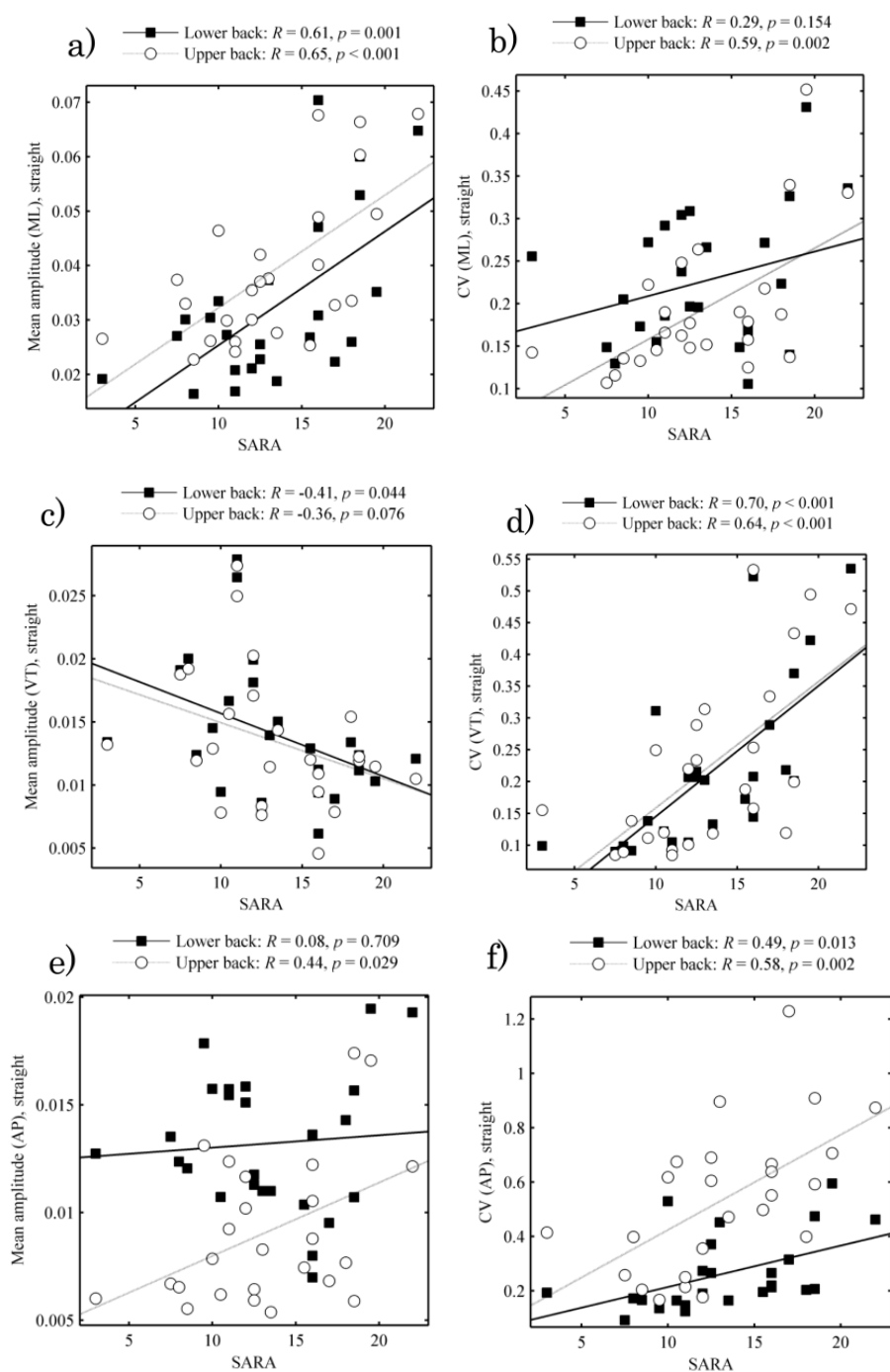


図 7 SARA と各パラメータの相関(Pearson 相関係数)

直進歩行時の胸背部における左右方向(ML)の平均振幅と、垂直方向(VT)の CV が SARA に最も有意に相関していた。

さらに、これらのパラメータは SARA の歩行関連項目とも有意に相関していた(表 8, SARA(gait)の列参照)。

表 8 各パラメータと臨床データの相関

		Age	Onset age	Disease duration	SARA	SARA (gait)	SARA (standing)	BBS	Gait Distance
Mean amplitude (ML), straight, lower back	R	-0.17	-0.30	0.21	0.61	<u>0.63</u>	0.56	-0.62	-0.68
	p	0.411	0.143	0.320	0.001	<u><0.001</u>	0.004	0.001	<0.001
CV (ML), straight, lower back	R	0.32	0.38	-0.09	0.29	0.33	0.30	-0.43	-0.20
	p	0.116	0.061	0.688	0.154	0.105	0.144	0.034	0.327
Mean amplitude (VT), straight, lower back	R	-0.25	-0.25	-0.02	-0.41	-0.49	-0.51	0.51	0.89
	p	0.223	0.238	0.924	0.044	0.013	0.009	0.010	<0.001
CV (VT), straight, lower back	R	0.01	-0.06	0.10	0.70	<u>0.75</u>	0.72	-0.79	-0.78
	p	0.983	0.788	0.632	<0.001	<u><0.001</u>	<0.001	<0.001	<0.001
Mean amplitude (AP), straight, lower back	R	0.18	0.20	-0.03	0.08	0.01	0.03	-0.05	0.14
	p	0.386	0.336	0.898	0.709	0.953	0.883	0.825	0.506
CV (AP), straight, lower back	R	0.36	0.37	-0.01	0.49	0.59	0.54	-0.69	-0.67
	p	0.080	0.071	0.974	0.013	0.002	0.005	<0.001	<0.001
Mean amplitude (ML), turn, lower back	R	-0.35	-0.36	0.01	0.36	0.37	0.27	-0.36	-0.41
	p	0.091	0.078	0.949	0.082	0.067	0.201	0.074	0.040
CV (ML), turn, lower back	R	0.49	0.42	0.13	0.02	0.05	0.04	-0.24	-0.06
	p	0.013	0.037	0.538	0.919	0.811	0.850	0.239	0.769
Mean amplitude (VT), turn, lower back	R	-0.34	-0.28	-0.11	-0.38	-0.47	-0.41	0.49	0.81
	p	0.100	0.176	0.618	0.060	0.019	0.040	0.012	<0.0001
CV (VT), turn, lower back	R	0.32	0.13	0.33	0.49	0.56	0.51	-0.67	-0.61
	p	0.120	0.550	0.110	0.012	0.004	0.009	<0.001	0.001
Mean amplitude (AP), turn, lower back	R	0.23	0.21	0.05	0.05	-0.01	0.05	-0.01	0.09
	p	0.260	0.313	0.828	0.822	0.974	0.819	0.951	0.684
CV (AP), turn, lower back	R	0.47	0.41	0.11	0.40	0.53	0.47	-0.65	-0.57
	p	0.019	0.043	0.600	0.050	0.006	0.018	<0.001	0.003
Mean amplitude (ML), straight, upper back	R	-0.02	-0.17	0.26	0.65	0.71	0.59	-0.70	-0.78
	p	0.940	0.404	0.210	0.000	<0.001	0.002	<0.001	<0.001
CV (ML), straight, upper back	R	0.26	0.24	0.04	0.59	0.61	0.57	-0.66	-0.38
	p	0.210	0.244	0.861	0.002	0.001	0.003	<0.001	0.058
Mean amplitude (VT), straight, upper back	R	-0.21	-0.22	0.00	-0.36	-0.46	-0.49	0.49	0.87
	p	0.311	0.301	0.999	0.076	0.020	0.014	0.013	<0.001
CV (VT), straight, upper back	R	0.01	0.04	-0.04	0.64	0.74	0.70	-0.81	-0.80
	p	0.949	0.854	0.844	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Mean amplitude (AP), straight, upper back	R	-0.09	-0.05	-0.07	0.44	0.38	0.44	-0.50	-0.25
	p	0.674	0.831	0.725	0.029	0.061	0.026	0.011	0.226
CV (AP), straight, upper back	R	0.41	0.30	0.19	0.58	0.69	0.64	-0.78	-0.72
	p	0.042	0.144	0.359	0.002	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Mean amplitude (ML), turn, upper back	R	-0.35	-0.38	0.05	0.24	0.24	0.12	-0.22	-0.31
	p	0.090	0.061	0.830	0.245	0.255	0.584	0.296	0.136
CV (ML), turn, upper back	R	0.59	0.39	0.33	0.34	0.39	0.38	-0.57	-0.34
	p	0.002	0.051	0.106	0.092	0.057	0.064	0.003	0.097
Mean amplitude (VT), turn, upper back	R	-0.23	-0.20	-0.06	-0.26	-0.35	-0.32	0.37	0.79
	p	0.266	0.346	0.761	0.207	0.085	0.122	0.069	<0.001
CV (VT), turn, upper back	R	0.44	0.18	0.43	0.35	0.44	0.48	-0.61	-0.54
	p	0.030	0.390	0.031	0.084	0.030	0.016	0.001	0.005
Mean amplitude (AP), turn, upper back	R	0.18	0.15	0.05	0.52	0.54	0.50	-0.63	-0.37
	p	0.391	0.464	0.819	0.008	0.006	0.010	<0.001	0.069
CV (AP), turn, upper back	R	0.45	0.32	0.24	0.34	0.45	0.42	-0.60	-0.55
	p	0.024	0.124	0.258	0.097	0.023	0.037	0.002	0.004
Baseline (ML), open eye, lower back	R	-0.07	-0.16	0.13	0.46	0.41	0.35	-0.40	-0.17
	p	0.728	0.459	0.528	0.021	0.045	0.088	0.045	0.408
Baseline (AP), open eye, lower back	R	-0.33	-0.21	-0.21	-0.18	-0.19	-0.24	0.31	0.41
	p	0.105	0.307	0.325	0.388	0.363	0.254	0.132	0.040
Baseline (total), open eye, lower back	R	-0.29	-0.20	-0.15	-0.03	-0.05	-0.11	0.16	0.29
	p	0.158	0.328	0.470	0.898	0.800	0.619	0.432	0.156
Fluctuation (ML), open eye, lower back	R	0.04	0.06	-0.03	0.34	0.38	0.32	-0.38	-0.21
	p	0.851	0.772	0.872	0.099	0.062	0.118	0.064	0.306
Fluctuation (AP), open eye, lower back	R	-0.14	-0.06	-0.14	0.31	0.32	0.26	-0.36	-0.09
	p	0.498	0.770	0.515	0.126	0.116	0.214	0.074	0.663
Baseline (ML), closed eye, lower back	R	-0.41	-0.38	-0.07	0.32	0.33	0.41	-0.47	-0.15
	p	0.042	0.065	0.740	0.121	0.109	0.042	0.018	0.479
Baseline (AP), closed eye, lower back	R	-0.16	-0.15	-0.01	0.30	0.30	0.23	-0.34	0.03
	p	0.460	0.470	0.963	0.149	0.139	0.268	0.092	0.900
Baseline (total), closed eye, lower back	R	-0.22	-0.20	-0.05	0.30	0.31	0.25	-0.35	0.02
	p	0.286	0.341	0.832	0.144	0.135	0.233	0.083	0.919
Fluctuation (ML), closed eye, lower back	R	0.07	0.14	-0.12	0.42	0.48	0.46	-0.58	-0.23
	p	0.757	0.509	0.572	0.039	0.016	0.020	0.003	0.273
Fluctuation (AP), closed eye, lower back	R	-0.07	-0.01	-0.11	0.37	0.40	0.37	-0.47	-0.08
	p	0.736	0.969	0.617	0.067	0.046	0.068	0.018	0.709
Baseline (ML), open eye, upper back	R	0.11	-0.03	0.23	0.07	0.09	0.28	-0.27	-0.12
	p	0.589	0.903	0.266	0.738	0.682	0.184	0.195	0.567
Baseline (AP), open eye, upper back	R	-0.06	-0.05	-0.01	0.15	0.20	0.20	-0.19	0.18
	p	0.792	0.803	0.976	0.471	0.329	0.348	0.376	0.401
Baseline (total), open eye, upper back	R	0.04	-0.06	0.15	-0.04	-0.01	0.15	-0.11	0.08
	p	0.870	0.785	0.468	0.851	0.978	0.479	0.605	0.700
Fluctuation (ML), open eye, upper back	R	0.13	0.17	-0.05	0.29	0.33	0.28	-0.36	-0.18
	p	0.526	0.426	0.808	0.163	0.106	0.180	0.079	0.384
Fluctuation (AP), open eye, upper back	R	0.08	0.07	0.03	0.53	0.54	0.51	-0.57	-0.32
	p	0.689	0.741	0.899	0.007	0.006	0.009	0.003	0.115
Baseline (ML), closed eye, upper back	R	0.04	0.02	0.04	0.29	0.25	0.44	-0.47	-0.12
	p	0.836	0.914	0.867	0.165	0.221	0.028	0.018	0.559

Baseline (AP), closed eye, upper back	R	-0.17	-0.21	0.06	0.39	0.45	0.40	-0.48	-0.13
	p	0.409	0.309	0.778	0.051	0.025	0.050	0.015	0.536
Baseline (total), closed eye, upper back	R	-0.18	-0.21	0.05	0.40	0.45	0.44	-0.52	-0.16
	p	0.393	0.310	0.817	0.045	0.025	0.027	0.008	0.448
Fluctuation (ML), closed eye, upper back	R	0.06	0.13	-0.11	0.43	0.47	0.49	-0.60	-0.25
	p	0.784	0.541	0.587	0.032	0.017	0.012	0.002	0.227
Fluctuation (AP), closed eye, upper back	R	0.09	0.11	-0.04	0.55	0.58	0.57	-0.65	-0.24
	p	0.670	0.591	0.866	0.004	0.003	0.003	<0.001	0.246

SARA: Scale for the assessment and rating of ataxia, BBS: Berg balance scale, CV: coefficient of variation

ML: medial/lateral, VT: vertical, AP: anterior/posterior * statistically significant.

各パラメータと臨床データの相関(上段: 相関係数R, 下段: p 値)。胸背部の ML 平均振幅と VT の CV は SARA の歩行パートとも有意に相関していた。

疾患特異性の検討—PD 患者群との比較(図 8)

最も有意に重症度と相関していた胸背部の ML 平均振幅と VT の CV を、神経変性疾患としての疾病対照である PD 患者群と比較した。直線歩行時の ML 平均振幅(胸背部)が、SCD 患者群で PD 患者群より有意に大きかった(図 8)。重症度との相関、並びに小脳性運動失調としての特異性を考慮すると、小脳性運動失調の生理学的なマーカーとしては、直線歩行時の胸背部 ML 平均振幅が適していると考えた。

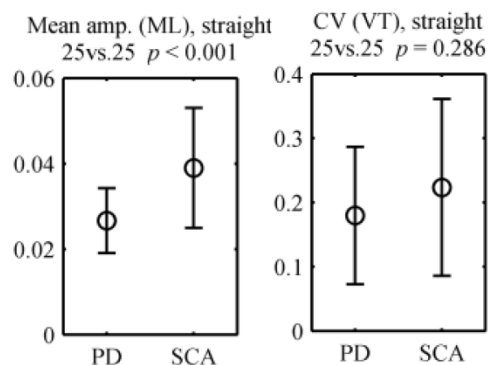


図 8 候補パラメータの疾患コントロール(PD)との比較 (mean ± SD)

直線歩行時の左右平均振幅(胸背部)が、SCD 患者群で PD 患者群より有意に大きかった。

歩行時間の検討(表 9)

6 分間歩行は、確立した評価手法であるが、30m の歩行距離の確保、並びに比較的長時間の評価を要し、施行が困難な医療機関もありうる。そのため、歩行時間の短縮の可能性を検討するため、6 分間歩行のうち前半 3 分、後半 3 分の重症度との相関係数を比較した（表 9）。これらの相関係数は Brand-Altman plot に適応するとクラス内での相関係数は 0.976 となり、6 分間歩行の前半と後半で差が生じないと考えた。歩行解析における評価時間はさらに短縮できる可能性がある。

表 9 歩行の前半・後半のパラメータと SARA との相関

			through	(p)	first	(p)	latter	(p)
lower back	Straight	Mean amp. (ML)	0.61	0.001	0.61	0.001	0.60	0.001
		CV (ML)	0.29	0.154	0.23	0.268	0.29	0.163
		Mean amp. (VT)	-0.41	0.044	-0.39	0.052	-0.42	0.039
		CV (VT)	0.7	<0.001*	0.65	<0.001*	0.72	<0.001*
		Mean amp. (AP)	0.08	0.709	0.09	0.673	0.07	0.749
		CV (AP)	0.49	0.013	0.42	0.038	0.49	0.012
	Turn	Mean amp. (ML)	0.36	0.082	0.39	0.054	0.31	0.135
		CV (ML)	0.02	0.919	-0.02	0.930	0.07	0.727
		Mean amp. (VT)	-0.38	0.06	-0.37	0.065	-0.38	0.059
		CV (VT)	0.49	0.012	0.45	0.024	0.52	0.008
		Mean amp. (AP)	0.05	0.822	0.01	0.962	0.06	0.759
		CV (AP)	0.4	0.05	0.37	0.072	0.36	0.077
upper back	Straight	Mean amp. (ML)	0.65	<0.001*	0.68	<0.001*	0.61	0.001
		CV (ML)	0.59	0.002	0.50	0.012	0.60	0.002
		Mean amp. (VT)	-0.36	0.076	-0.35	0.091	-0.37	0.065
		CV (VT)	0.64	<0.001*	0.61	0.001	0.63	0.001
		Mean amp. (AP)	0.44	0.029	0.44	0.027	0.41	0.043
		CV (AP)	0.58	0.002	0.51	0.010	0.59	0.002
	Turn	Mean amp. (ML)	0.24	0.245	0.29	0.157	0.19	0.363
		CV (ML)	0.34	0.092	0.21	0.318	0.42	0.037
		Mean amp. (VT)	-0.26	0.207	-0.27	0.198	-0.25	0.226
		CV (VT)	0.35	0.084	0.38	0.063	0.36	0.074
		Mean amp. (AP)	0.52	0.008	0.39	0.054	0.50	0.011
		CV (AP)	0.34	0.097	0.32	0.115	0.36	0.073

SARA: Scale for the assessment and rating of ataxia, BBS: Berg balance scale, CV: coefficient of variation, ML: medial/lateral, VT: vertical, AP: anterior/posterior * statistically significant. 6 分間歩行のうち前半 3 分、後半 3 分の重症度との相関係数を比較した。Brand-Altman plot に適応するとクラス内での相関係数は 0.976 となり、6 分間歩行の前半と後半で差が生じないと考える。

考察

小脳性運動失調の評価として歩行そのものを定量的に解析した報告はない。以前、Yabe らは立位姿勢保持時における重心動揺計の計測値（軌跡長と実効面積）についての解析を行い報告しているが、その測定値と重症度に相関は見られなかった¹¹。PD について歩行解析を行った報告は複数あり、いずれも加速度を中心とした評価が主であり、今回のような平均振幅とそのゆらぎに対する解析や重症度との相関の検討は行っていない¹²。

先行研究では、粗い床面を歩行する際、頭部に装着した加速度計では、その床面の状況による測定結果への影響は認めなかったが、腰部に装着した加速度計には認められたと報告されている¹³。本研究において、健常者で胸背部、腰背部でそれぞれのパラメータを比較したところ、左右方向、垂直方向の CV は胸背部で小さく、前後方向の CV は腰背部で小さかった。健常者で CV が小さい方がより測定値が安定していると考えられるため、左右方向と垂直方向については胸背部の測定値を、前後方向については腰背部の測定値を評価項目として採用した。

今回の結果は歩行解析の測定値が小脳失調における歩行障害において障害程度を表すバイオマーカーの役割を担う可能性を示している。我々は、神経変性疾患の治療において、臨床評価スケールを効果判定のために使用していた。しかしながら、連続変数ではなく、カテゴリ変数のスケールの場合、治療効果を検出するのにより多くの被験者を必要とする。たとえば、先行研究では、SARA にて 1 年間で 50%の進行抑制を検出するには 250 名もの患者が必要とされている¹⁴。MSA の評価においては、臨床スケールである UMSARS が使われているが、30%の effect size で 1 年間の UMSARS 運動検査の減少を 80%の検出力でサンプルサイズを推計すると 258 名もの患者が必要と推定されている¹⁵。先行研究で、最も進行抑制を検出するのに少ない患者で済んだ検査は、上肢機能を評価する 9-hole peg test である¹⁴。これは決められたタスクを遂行するのに要した時間という連続変数であった。これらのことは、連続変数で表されるバイオマーカーの方が、介入試験における対象者数をより少なく設定できる可能性を示している。

運動失調の評価スケールのもう一つの問題は、病態や遺伝子変異の相違を考慮せずに同一のスケールを使用することである。小脳は比較器としての役割を果たし、効果器からの求心性フィードバックにより小脳皮質で短期記憶を小脳

核で長期記憶を蓄積することによりフィードフォワード制御を獲得する。しかしながら、スケールは小脳皮質が障害される疾患も、小脳核が障害される疾患も、フィードバック経路が障害される疾患も、同一のスケールで評価している現状にある。実際に SARA はさまざまな病型の脊髄小脳変性症を対象として作製されてスケールであり¹⁴、SARA を用いた自然歴研究では、SCA3 では年間 SARA が 1.61 悪化するのに対し、SCA6 では最初の 1 年は 0.35、次の 1 年では 1.44 と nonlinear に悪化するなど、脊髄小脳変性症の各疾患間や、変異遺伝子のリピート数の違いによっても悪化率が異なることが報告されている¹⁶。それ故、各疾患の神経病理所見や臨床症状を考慮した評価スケールが介入試験には必要であり、実際、Friedreich 病ではその臨床症状を反映した特異的なスケールである Friedreich ataxia rating scale を用いて α -tocoferol の介入試験を行い有意な結果を得ることに成功したとする報告もなされている¹⁷。しかしながらその一方で、病型ごとに評価スケールを作製し、それぞれに介入試験を行うことは対象者数を集積する点で困難であり、その準備も煩雑になると予想される。

本研究の 6 分間歩行の前後半の比較において有意差がなかったことから、計測に必要な歩行時間はさらに簡便化できる可能性がある。歩行解析測定値が従来の評価スケールより鋭敏に悪化率を検出することを証明するためには、今後の課題として経時的に歩行解析を行うことにより、SARA と歩行解析の悪化率を推計し、対象者数の推定 (effect size の推定) を行い歩行解析の有用性をさらに検証する必要がある。これにより歩行解析測定値の鋭敏性が証明されたなら、この新たな検査を重症度マーカーとして用いることにより、より少ない対象数で最大の結果を得ることができるような介入試験計画を立案することが可能になるものと考ええる。

総括及び結論

本研究から小脳性運動失調の歩行解析について以下の知見が得られた。

- ・ 健常対照者と比較した結果、胸背部および腰背部いずれの計測においても、複数の項目で患者の方が顕著に大きい値を示したが、直進時およびターン時の上下振幅値のみ、患者の方が有意に小さい値を示した。
- ・ 胸背部・腰背部の各パラメータを比較したところ、健常歩行では上下左右方向については胸背部から、前後方向については腰背部からの測定がより安定していた。重症度との相関、並びにパーキンソン病との比較から、小脳性運動失調の重症度を評価するバイオマーカーとして直線歩行時の左右平均振幅が適していることが示唆された。

これらの知見は、定量的歩行解析が運動失調において、新たな連続変数で示されるバイオマーカーとなり得ることを示唆した意義がある。

この新たな検査を重症度マーカーとして用いることにより、より少ない対象数で最大の結果を得ることができるような介入試験計画を立案することが可能になるものと考ええる。そのための今後の課題として、経時的に歩行解析を行うことにより、SARA と歩行解析の悪化率を推計し、対象者数の推定を行い歩行解析の有用性をさらに検証する必要がある。

謝辞

本論文を終えるに当たり、研究の機会を与えて頂き、ご指導・ご鞭撻頂きました北海道大学大学院医学研究科神経病態学講座神経内科学分野教授 佐々木秀直先生、同分野准教授 矢部一郎先生に深謝致します。また本研究を実施するに当たり、ご協力頂きました北海道大学大学院医学研究科神経病態学講座神経内科学分野 松島理明先生、同 先端医学講座 臨床統計学分野 准教授 伊藤陽一先生、株式会社 MCHC R&D シナジーセンター 米山満様、釧路労災病院神経内科 津坂和文先生、苫小牧市立病院神経内科(現：市立札幌病院神経内科)水戸泰紀先生、本研究に参加頂きました脊髄小脳変性症ならびにパーキンソン病患者の皆様、健常コントロールとしてご協力頂きました皆様に心より感謝申し上げます。

引用文献

- 1 Tsuji, S. *et al.* Sporadic ataxias in Japan--a population-based epidemiological study. *Cerebellum* 7, 189-197 (2008).
- 2 Schmitz-Hubsch, T. *et al.* Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. *Neurology* 66, 1717-1720(2006).
- 3 佐藤和則ら. 新しい小脳性運動失調の重症度評価スケール Scale for the Assessment and Rating of Ataxia(SARA)日本語版の信頼性に関する検討. *Brain and Nerve: 神経研究の進歩* 61, 591-595(2009).
- 4 Berg, K. O., Wood-Dauphinee, S. L., Williams, J. I. & Maki, B. Measuring balance in the elderly: validation of an instrument. *Can. J. Public Health* 83 Suppl 2, S7-11(1992).
- 5 Matsushima, M. *et al.* Reliability of the Japanese version of the Berg balance scale. *Intern. Med.* 53, 1621-1624(2014).
- 6 Yabe, I. *et al.* Rare frequency of downbeat positioning nystagmus in spinocerebellar ataxia type 31. *J. Neurol. Sci.* 350, 90-92(2015).
- 7 Fahn S, E. R., and members of the UPDRS Development Committee. In *Recent developments in Parkinson's disease.* (Marsden CD, Fahn S, Calne DB, et al. eds), Macmillan Healthcare Information, Florham Park, 1987, pp.153-163.
- 8 ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 166, 111-117(2002).
- 9 Katsuno, M. *et al.* Efficacy and safety of leuprorelin in patients with spinal and bulbar muscular atrophy (JASMITT study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 9, 875-884(2010).
- 10 Yoneyama, M. Visualising gait symmetry/asymmetry from acceleration data. *Comput. Methods Biomech. Biomed. Engin.* 18, 923-930(2015).
- 11 Yabe, I. *et al.* Usefulness of the Scale for Assessment and Rating of Ataxia (SARA). *J. Neurol. Sci.* 266, 164-166(2008).
- 12 Terashi, H. *et al.* Deficits in scaling of gait force and cycle in parkinsonian gait identified by long-term monitoring of acceleration with the portable gait rhythmogram. *ISRN. Neurol.* 2012, 306816(2012).
- 13 Menz, H. B., Lord, S. R. & Fitzpatrick, R. C. Acceleration patterns of the head and pelvis when walking on level and irregular surfaces. *Gait Posture* 18, 35-46(2003).

- 14 Schmitz-Hubsch, T. *et al.* Responsiveness of different rating instruments in spinocerebellar ataxia patients. *Neurology* 74, 678–684 (2010).
- 15 Wenning, G. K. *et al.* The natural history of multiple system atrophy: a prospective European cohort study. *Lancet Neurol.* 12, 264–274 (2013).
- 16 Jacobi, H. *et al.* The natural history of spinocerebellar ataxia type 1, 2, 3, and 6: a 2-year follow-up study. *Neurology* 77, 1035–1041 (2011).
- 17 Lynch, D. R. *et al.* A0001 in Friedreich ataxia: biochemical characterization and effects in a clinical trial. *Mov. Disord.* 27, 1026–1033 (2012).